

ГЕННЫЕ МУТАЦИИ ВЫЗЫВАЮЩИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

А.И. Корженевич, Д.Э. Подольский, 3 курс

Научный руководитель – Н.В. Голета, преподаватель-стажер

Научный консультант – О.Н. Жук, к. биол. н.

Полесский государственный университет

Рак является одной из основных причин смертности в различных популяциях. Понятие «рак» является сборным, объединяя в себе самые разные формы онкологических заболеваний, общим для которых является неконтролируемый рост клеток [1].

В настоящее время ведущая роль в возникновении и развитии онкологических заболеваний принадлежит генетическим нарушениям структурных компонентов клетки. Мутации в генах, которые контролируют пролиферацию клеток и апоптоз, служат предпосылкой для развития неопластического процесса, и они часто обнаруживаются в опухолевых тканях больных и в многочисленных культивируемых раковых линиях клеток. Эти изменения могут являться генетическими, либо появляться в клетке под воздействием различных факторов как внешней, так и внутренней среды [2].

Около 1% генов человека связаны с канцерогенезом. К данным генам, которые непосредственно вовлечены в канцерогенез, относят гены-супрессоры, гены-модуляторы, протоонкогены [2,3].

Гены-супрессоры (антионкогены) участвуют непосредственно в контроле пролиферации клеток. Мутации в данных генах приводят к нарушению контроля за данным процессом. Гены, не отвечающие за злокачественную трансформацию клетки непосредственно, но способствующие распространению опухоли в организме относятся к семейству генов-модуляторов [1].

К протоонкогенам относят нормальные клеточные гены, которые участвуют в ключевых процессах жизнедеятельности клетки, а именно в регуляции синтеза белка, клеточного цикла и передаче сигнала. На сегодняшний день известно немногим более 100 различных протоонкогенов. Повышение уровня экспрессии или появление мутаций в данных генах влечет за собой нарушение клеточного роста и дифференцировки, что является основной причиной трансформации клетки [3].

На сегодняшний день известны следующие способы активации протоонкогенов: мутации в первичной структуре протоонкогена, амплификация протоонкогена и перестройка генома клетки, затрагивающая структуру протоонкогена [2].

В результате мутаций в структуре гена изменяется кодирующий белок, что отражается на его свойствах. Наиболее убедительные и обширные экспериментальные данные о роли специфических мутаций в активации клеточных онкогенов были получены при сравнительном анализе генов семейства *ras*. У разных представителей этой группы мутации затрагивают 12 или 61 кодон, что выражается в замене в белке p21ras определенных аминокислот. Нормальный белок p21ras обладает гуанозинтрифосфатазной активностью, а именно гидролизует гуанозинтрифосфат (ГТФ) до гуанозиндифосфата (ГДФ) и свободного фосфата. Мутации *Gly12* и *Gln61* приводят к резкому снижению этой активности. Появление в белке p21ras любой аминокислоты вместо глицина в 12-м положении придает ему трансформирующие свойства, исключение составляет аминокислота пролин. В комплексе с ГДФ p21ras является неактивным, а при ассоциации с ГТФ онкобелок приобретает активную конфигурацию и стимулирует связывающиеся с ним белки. В нормальных клетках баланс между активной и пассивной формами белка *RAS* строго регулируется. Вследствие онкогенных мутаций белок остается в комплексе с ГТФ, сохраняется в перманентно активной форме, нарушает нормальное прохождение сигналов, что в конечном итоге приводит к трансформации клетки. Мутации в генах *ras* встречаются в среднем в 30 % случаев рака, хотя эта частота оказывается сильно зависимой и от типа опухоли и от ее локализации [2,3].

Основным результатом механизма активации онкогенов – амплификации – является аномально высокая продукция кодируемого белка в клетках. В большинстве случаев в опухолях человека в амплифицированном состоянии встречаются онкогены семейства *MYC*. Максимальное число копий демонстрирует онкоген *NMYC* в случае нейробластом и ретинобластом – до 200 копий на гаплоидный геном клетки. Обычно амплификация онкогенов не превышает нескольких десятков копий. Амплификация онкогена взаимодействует с определенным новообразованием и служит в качестве молекулярного маркера при диагностике и определении прогноза заболевания [3].

Следующим механизмом активации протоонкогенов является структурная перестройка клеточного генома – транслокация. Данный процесс представляет собой равноценный обмен фрагментами генома, при котором возможна потеря ДНК в одной или обеих точках рекомбинации. Протоонкогены претерпевают изменения своей структуры: утрату генетической информации, образование химерных генов, а также нарушение регуляции экспрессии [3]. В результате хромосомной транслокации происходит активация онкогенов. Характерной чертой процесса является образование филадельфийской хромосомы (Ph¹). На молекулярном уровне это выражается в переносе онкогена *ABL* на хромосому 22 в зону местонахождения гена *BCR*. Образуется химерный ген *BCR-ABL*, который в результате перестройки локализуется в аномальной хромосоме Ph¹ [4].

Следует отметить, что перестройки хромосом, вызывающие опухоли не обязательно затрагивают протоонкогены. Структурным изменениям также подвергаются и другие последовательности ДНК, например гены, кодирующие белки-мишени продуктов онкогенов [3].

В настоящее время можно с уверенностью утверждать, что генетические нарушения в работе онкогенов и антионкогенов, участвующих в контроле клеточного цикла и в репарации ДНК, являются фундаментальными в этиологии подавляющего большинства злокачественных опухолей человека. Некоторые функциональные полиморфные аллели, а частности, в протоонкогенах или в генах ферментов метаболизма канцерогенов являются генетическими факторами риска, предрасполагающими к развитию опухолей. Таким образом, в основе развития любых онкологических заболеваний лежит накопление мутаций в специфических генах, причем это происходит в тех соматических клетках, которые затем вовлекаются в процесс неопластической трансформации. Можно с уверенностью утверждать: «Рак – это болезнь генов».

Список использованных источников

1. Гинтер Е. К. Медицинская генетика: Учебник. – М.: Медицина, 2003. – 448 с.: ил.
2. Канцерогенез / Под ред. Д. Г. Заридзе. – М.: Медицина, 2004. – 576 с: ил.: [2] л.ил.
3. Сейк И. Ф., Князев П. Г. Молекулярная онкология: (Руководство для врачей). - Л.: медицина, 1986.- 352 с., ил.
4. Хромосома филадельфийская // Статья [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://humbio.ru/humbio/har/0064b3b9.htm#005479f4.htm> Дата доступа: 19. 03. 2015.